

USO *OFF LABEL* DE MEDICAMENTOS NA PEDIATRIA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Sandna Larissa Freitas dos Santos; Maria Josyanne Almeida de Oliveira; Rainne de Almeida de Oliveira; Cinara Vidal Pessoa; Karla Bruna Nogueira Torres Barros

¹Discente do Curso de Farmácia do Centro Universitário Católica de Quixadá; E-mail: sandy.lary@hotmail.com

²Docente do curso de Farmácia do Centro Universitário Católica de Quixadá; E-mail: karlabruna1@hotmail.com

RESUMO

Considera-se prescrição *off label* de medicamentos quando ocorre indicações terapêuticas ou formas de utilização e administração que não tenham sido aprovadas pelas autoridades reguladoras. Na pediatria, a escassez de estudo e evidências insuficientes, é elevado o uso de medicamento através dessa alternativa. A pesquisa tem como objetivo apresentar o uso *off label* de medicamentos na pediatria, analisando a indicação terapêutica e a ocorrência. Trata-se de uma revisão sistemática, onde as fontes de busca usadas na seleção dos artigos foram as bases de dados foram: LILACS, SCIELO, MEDLINE e BVS, com as palavras-chaves em português e inglês selecionados mediante consulta aos DeCS da Bireme: *Off label*, prescrições de medicamentos, pediatria. Incluíram-se artigos originais publicados entre 2010 a 2016 em periódicos nacionais e internacionais sobre a temática do estudo e excluído artigos que não se enquadravam na temática do estudo, publicados em anos anteriores e com duplicidade, assim após análise, foi selecionado 7 artigos para compor o estudo. Dentre os medicamentos prescritos em uso *off label* foi observado o Salbutamol, em doses acima do recomendado pela bula, Loratadina e Dexclorfeniramina para lactentes, idade na qual tais medicamentos não são recomendados, Dimeticona, em sobredose, dipirona sódica, não aprovada pela FDA devido aos casos graves de agranulocitose, entre outros. Não foi relatado nenhuma reação negativa aos pacientes nos estudos associados ao uso *off label*, porém por razões que se prendem com a segurança das crianças, não parece aceitável que possa utilizar-se de forma descontrolada um medicamento em situações para as quais não esteja indicado, em doses elevadas ou em formas farmacêuticas não adequadas.

Palavras chaves: *Off label*, prescrições de medicamentos, pediatria.

INTRODUÇÃO

Quando não existem bases científicas adequadas, como a indicação de medicamento de maneira distinta daquela autorizada pelo órgão regulatório de medicamentos tem-se o uso *off label* de medicamentos. No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) esclarece que cada medicamento registrado recebe aprovações de uso. Apesar disso, reconhece que, uma vez comercializado o medicamento enquanto as novas indicações não são aprovadas, é possível realizar a prescrição para uma condição patológica ainda não evidenciada. Nesse sentido, não se trata de um uso incorreto, mas apenas ainda não aprovado (ANVISA, 2012).

A prescrição de medicamentos para crianças apresenta peculiaridades e muitas vezes menor número de dados sistemáticos de comprovação científica comparado para adultos. Fatores como idade, estatura, massa corporal e estágio de desenvolvimento influenciam na resposta farmacológica ou na farmacocinética dos fármacos neste grupo populacional. Com

Mostra Científica da Farmácia, 10., 2016, Quixadá. Anais... Quixadá: Centro Universitário Católica de Quixadá, 2016.

isso, as variações de pH, tempo de esvaziamento gástrico, motilidade gastrointestinal, atividade enzimática, renal e hepática contribuem para modificar a biodisponibilidade dos fármacos. Diante dessas características que restringem as opções terapêuticas, os medicamentos prescritos para este grupo devem ser utilizados de maneira racional e segura (BAIARDI et al., 2010; O'MALLEY, 2012).

A falta de aprovação para o uso pediátrico não implica que o medicamento seja contraindicado, apenas que há evidências insuficientes para informar sobre riscos e garantir benefícios de seu uso nessa faixa etária. Embora não haja proibição de uso, é necessária cautela, recomendando-se que tal medicamento não seja preferencial na prescrição do pediatra (LOUREIRO et al. 2013).

A segurança é determinante na escolha de uma terapêutica, não devendo o benefício esperado numa utilização *off label* comprometer a segurança quando há alternativas mais seguras e estudadas nas mesmas indicações. Em qualquer situação, a utilização de medicamentos *off label* deve sempre obedecer a parâmetros que reduzem os riscos e ser determinada por aspectos que preservem a segurança dos doentes. Deve fundamentar-se numa base científica, deve restringir-se aos casos em que o benefício se afigure considerável e não exista alternativa terapêutica aprovada que se manifeste eficaz e deve prever uma adequada monitorização do doente CARVALHO et al., 2012).

Diante do exposto, o presente trabalho apresenta uma revisão sistemática sobre o uso *off label* de medicamentos na pediatria, analisando-se a indicação terapêutica para as quais os medicamentos são prescritos, e a ocorrências de casos descritos nessa situação, visando a minimização de reações nocivas e a importância da participação efetiva no monitoramento dos pacientes.

METODOLOGIA

A pesquisa consiste numa revisão sistemática sobre o uso *off label* de medicamentos na pediatria. Para a elaboração da presente revisão foi definido a questão norteadora, foi evidenciado os critérios de inclusão, exclusão e a busca das publicações, e assim, apresentado os resultados (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

As fontes de busca usadas na seleção dos artigos foram as bases de dados saúde: LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde, SCIELO - Scientific Eletronic Library on-line, MEDLINE - Medical Literature Analysis and Retrieval Sistem on-line e BVS – Biblioteca Virtual em Saúde. Para a busca dos artigos foram utilizadas palavras-chaves em português e inglês selecionados mediante consulta aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da Bireme: *Off label*, prescrições de medicamentos, pediatria. A pesquisa foi norteada através da seguinte pergunta: Quais medicamentos são utilizados pela alternativa de *off label* na pediatria?

Incluíram-se artigos originais publicados entre 2010 e 2016 em periódicos nacionais e internacionais e que apresentaram informações sobre uso *off label* de medicamentos na prática clínica da pediatria. Foram excluídos artigos que não se enquadravam na temática do estudo, publicados em anos anteriores e com duplicidade. Para escolha dos artigos realizou-se a leitura dos resumos com o objetivo de refinar a amostra por meio de critérios de inclusão e exclusão. As produções que atenderam os critérios estabelecidos, foram analisadas na íntegra.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

No total 07 artigos compuseram a amostra desse trabalho, e evidenciaram de forma geral a utilização *off label* de medicamentos pediatria, apresentando a ocorrência e os principais

medicamentos que efetivam esse uso. Dentre eles, 2 eram de origem inglesa, 1 espanhola e 5 em português, sendo que dois foram publicados em 2010 e 2012 e apenas um no ano de 2016.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil, o FDA (*Food and Drugs Administration*) nos Estados Unidos e a Agência Europeia para Avaliação de Produtos Medicinais (EMA) na Europa são órgãos responsáveis pela avaliação da segurança e eficácia dos medicamentos. No Brasil, um medicamento recebe autorização para comercialização após registro no Ministério da Saúde (MS), com comprovação científica de segurança e eficácia para o uso que se destina, assim, os estudos que são decorrentes dos estudos pré-clínicos e clínicos (ANVISA, 2012; CARNEIRO; COSTA, 2013).

Conforme a revisão de literatura realizada por Ferreira et al. (2011), os estudos realizados para determinação da prevalência de prescrição medicamentos off-label ou não licenciados para a população pediátrica ainda são escassos no Brasil, a despeito da sua importância para determinação do perfil de utilização de medicamentos nas instituições de saúde do país e para a tomada de decisões que favoreçam o uso mais seguro de medicamentos para esta população.

As porcentagens de pacientes expostos a fármacos off-label em relação à indicação ou não licenciados para uso pediátrico encontradas na pesquisa de Loureiro et al (2013), apresentam-se inferiores aos valores encontrados por Heineck & Gonçalves (2016), uma vez que este observou em seu estudo que a maioria das crianças receberam fármacos de forma *off label* (considerando mais de um critério como, por exemplo, via de administração, forma farmacêutica, indicação, dentre outros) ou não licenciados.

Os fármacos utilizados para distúrbios cardiovasculares também estiveram entre os mais relacionados ao uso *off label*/não licenciado que evidenciou a necessidade de se priorizar estudos clínicos na área pediátrica, principalmente envolvendo medicamentos cardiovasculares (CARNEIRO; COSTA, 2013).

Na pesquisa de Heineck & Gonçalves (2016) a Loratadina foi o terceiro medicamento mais prescrito e teve uma frequência de prescrição *off label* de 85,3%, 53,1% por frequência de administração, 25% para idade inferior à recomendada e 21,9% por sobredose. O Salbutamol, cuja frequência de prescrição foi 7,3% (53), foi prescrito *off label* em 100% das prescrições em uma indicação para faixa etária inferior à recomendada em 27 (50,9%) e para uso em doses acima do recomendado pela bula em 26 (49,1%) casos.

Na análise dos medicamentos prescritos *off label* por faixa etária, chama atenção a prescrição de Loratadina e Dexclorfeniramina para lactentes, idade na qual tais medicamentos não são recomendados. No grupo dos pré-escolares, destacam-se as prescrições de Salbutamol e Amoxicilina em doses acima das recomendadas. Nas faixas etárias correspondentes aos escolares e adolescentes, destacando sobredose do Salbutamol (HEINECK; GONÇALVES, 2016).

Existe uma ampla variação nas regulamentações quanto à dose/frequência indicadas para cada subgrupo populacional pediátrico, ressaltando a necessidade de consenso entre os países. Entre alguns exemplos, estão o fenoterol, que não é licenciado no Reino Unido, e, no Brasil, é autorizado para crianças acima de dois anos no tratamento da asma, outro exemplo a dipirona sódica, não aprovada pela FDA devido aos casos graves de agranulocitose ocorridos na década de 1970, mas amplamente utilizada e licenciada no Brasil e em outras partes do mundo. Além disso, há diferenças entre as formas farmacêuticas e as doses disponíveis comercialmente, como é o caso do paracetamol na forma injetável, não disponível no Brasil, e da hidroclorotiazida, captopril e lorazepam, não disponíveis em baixas doses ou em formas farmacêuticas orais líquidas (DOHERTY et al., 2010; LINDELL et al., 2014).

Foi verificado que em relação ao gênero não foi encontrado relatos significativos de danos à saúde nos artigos, o que indica que não está associado à prescrição de medicamentos off-label ou não licenciados. Porém, principalmente por razões que se prendem com a segurança

das crianças, não parece aceitável que possa utilizar-se de forma descontrolada um medicamento em situações para as quais não esteja indicado, em doses elevadas ou em formas farmacêuticas não adequadas.

CONCLUSÃO

Com a análise dos artigos que compuseram o presente trabalho torna evidente a alta prevalência do uso off-label e não licenciados dos medicamentos em nosso meio, mostrando diferentes hábitos de prescrição na pediatria e evidenciam as classes de medicamentos que necessitam de regularização e incentivos às pesquisas que garantam eficácia e segurança, contribuindo dessa forma para a promoção do uso racional de medicamentos.

Espera-se que os resultados obtidos possam contribuir para o planejamento de ações no sentido de apoiar os prescritores e proporcionar maior segurança no uso de medicamentos por pacientes pediátricos, e ainda tornar visível o conhecimento de que quando for realizar essa utilização o profissional fazer o devido acompanhamento da terapêutica, minimizando as reações danosas que possam acarretar, e reduzindo o período de hospitalização no âmbito da pediatria.

REFERÊNCIAS

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Ministério da Saúde**. Brasil. Bulário, 2012.

BAIARDI, P.; CECI, A.; FELISI, M.; CANTARUTTI, L.; GIROTTI, S.; STURKENBOOM, M.; BARALDI, E. In-label and off-label use of respiratory drugs in the Italian paediatric population. **Acta Paediatr**.v.99, n.4, p. 544-9, 2010.

CARNEIRO, A.V.; COSTA, J. Off-label prescription: practice and problems. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v.32, n. 7, p. 681-6, 2013.

CARVALHO, C.G.; RIBEIRO, M.R.; BONILHA, M.M.; FERNANDES, M.J.; PROCIANOY, R.S.; SILVEIRA, R.C. Uso de medicamentos off-label e não licenciados em unidade de tratamento intensivo neonatal e sua associação com escores de gravidade. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 52, n. 3, p. 212-213, 2012.

DOHERTY, D.R.; PASCUET, E.; NI, A.; STEWART, P.; SPLINTER, W.; VAILLANCOURT, R. Off-label drug use in pediatric anesthesia and intensive care according to official and pediatric reference formularies. **Can J Anaesth**.v. 57, p. 1078-88, 2010.

FERREIRA, L.A.; IBIAPINA, C.C.; FAGUNDES, E.D.T.; MACHADO, M.G.P. Medicamentos off label e não licenciados na pediatria: uma revisão da literatura. **Rev Eletr Farm**, v.8, n. 3, p.114-126, 2011.

HEINECK, I.; GONÇALVES, M.G. Frequência de prescrições de medicamentos off label e não licenciados para pediatria na atenção primária à saúde em município do sul do Brasil. **Revista Paulista de Pediatria**, March, v.34, n. 1, p. 11–17, 2016.

LINDELL, O.L.; HAKKARAINEN, M.; SEPPONEN, K.; VAINIO, K.; NAARANLAHTI, T.; KOKKI, H . Prescrição para uso off-label e medicamentos não autorizados em três

enfermarias pediátricas na Finlândia, o estado antes e depois do regulamento pediátrico União Europeia. **J Clin Pharm Ther.** Apr, v. 39, n. 2, p. 144-53, 2014.

LOUREIRO, C.V.; NÉRI, E.D.R.; DIAS, H.I.; MASCARENHAS, M.B.J.; FONTELES, M.M.F. Uso de medicamentos off-label ou não licenciados para pediatria em hospital público brasileiro. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo**, jan./mar, v.4, n. 1, p. 17-21, 2013.

MENDES, K.D.D.; SILVEIRA, R.C.C.P.; GALVÃO, C.M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & contexto enfermagem**, 2008.

O'MALLEY, P.G. What does off-label prescribing really mean? **Archives of Internal Medicine**, v. 172, p.759-60, 2012.